

Aus der Chirurgischen Klinik und Poliklinik der
Philipps-Universität Marburg/Lahn
Direktor: Professor Dr. med. H. Hamelmann

TIEREXPERIMENTELLE UNTERSUCHUNGEN
ÜBER DIE WIRKSAMKEIT DER
EINZELKOMPONENTEN DER LÖSUNG Z₁₆

INAUGURAL-DISSERTATION
zur
Erlangung des Doktorgrades der gesamten Medizin

dem Fachbereich Humanmedizin der
Philipps-Universität Marburg
vorgelegt von

FRANZ-JOSEF HAXTER
aus Höxter

Marburg 1977

Druck: Görich & Weiershäuser, Marburg

Aus der Chirurgischen Klinik und Poliklinik der
Philipps-Universität Marburg/Lahn
Direktor: Professor Dr. med. H. Hamelmann

TIEREXPERIMENTELLE UNTERSUCHUNGEN
ÜBER DIE WIRKSAMKEIT DER
EINZELKOMPONENTEN DER LÖSUNG Z₁₆

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung des Doktorgrades der gesamten Medizin

dem Fachbereich Humanmedizin der
Philipps-Universität Marburg
vorgelegt von

FRANZ-JOSEF HAXTER

aus Höxter

Marburg 1977

Druck: Görich & Weiershäuser, Marburg



Angenommen vom Fachbereich Humanmedizin
der Philipps-Universität Marburg am 11.3.1977

gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs

Dekan: Prof. Dr. med. F. Neurath

Referent: Prof. Dr. med. P. Klein

Correferent: Prof. Dr. med. H. Hamelmann

	Seite
1. <u>EINLEITUNG UND PROBLEMSTELLUNG</u>	1
2. <u>METHODIK</u>	8
2.1 Übersicht	8
2.1.1 Versuchsreihe A (Kontrollgruppe)	8
2.1.2 Versuchsreihen B und C	8
2.2 Herstellung und Zusammensetzung der einzelnen Lösungen	8
2.2.1 Herstellung der Z ₁₆ - Lösung	8
2.2.2 Herstellung der anderen Lösungen	9
2.2.3 Zusammensetzung der einzelnen Lösungen	9
2.2.4 Versuchsreihe D	10
2.3 Operations- und Verbandstechnik	11
2.4 Pflege der Versuchstiere	12
2.5 Verbandswechsel	12
2.6 Feuchthalten der Wunden	12
2.7 Planimetrische Bestimmung der Wundgröße	13
2.8 Feststellung des Wundschlusses	13
2.9 Histologie	13
2.10 Statistische Auswertung der Ergebnisse	14
3. <u>ERGEBNISSE</u>	15
3.1 Wundgröße am Operationstag	15
3.2 Wundgröße am 4. postoperativen Tag	16
3.3 Wundgröße am 8. postoperativen Tag	17
3.4 Gesamtheilungszeiten	19
3.5 Histologie	22
4. <u>DISKUSSION</u>	31
5. <u>ZUSAMMENFASSUNG</u>	37
<u>ANHANG</u>	40
<u>STATISTIK</u>	44
<u>LITERATURVERZEICHNIS</u>	53



Digitized by the Internet Archive
in 2026

1. EINLEITUNG UND PROBLEMSTELLUNG

Die Kontinuität der Haut muß nach einer Verletzung möglichst schnell wiederhergestellt werden; denn solange die äußere Körperoberfläche nicht durch eine lückenlose Epidermis überzogen ist, besteht die Gefahr, daß einerseits schädigende Stoffe (Bakterien, Gase, Flüssigkeiten) in den Organismus eindringen, andererseits körpereigene Substanzen (Blut, Eiweiß etc.) verlorengehen.

Zahlreiche Wundbehandlungsmethoden wurden im Laufe von Jahrhunderten mit mehr oder weniger großem Erfolg erprobt: zum einen wurden Substanzen oral oder parenteral appliziert, um den Organismus in eine gute Allgemeinverfassung zu bringen, die dann den Heilungsprozeß günstig beeinflussen sollte. Hiermit hatte man einigen Erfolg. Es wird generell anerkannt, daß zum Beispiel Vitamin C eine wichtige Rolle bei der Bildung von neuem Bindegewebe spielt. Zum anderen wurden Substanzen zur lokalen Applikation empfohlen. Schon CORNELIUS CELSUS (25 v. Chr. - 45 n. Chr.) empfahl in seiner Enzyklopädie "De Medicina", daß alle eiternden Wunden mit Fleisch aufgefüllt werden sollten. Auch menschlicher und tierischer Urin wurde über Wunden gegossen. Zur Zeit des berühmten französischen Chirurgen AMBROISE PARÉ (1517-1590) wurde einer Infektion von Schußwunden, die man für vergiftet hielt, durch Übergießen mit siedendem Öl vorzubeugen versucht. Die Therapie mit Hilfe von Flüssigkeiten wurde immer wieder aufgegriffen und weiterentwickelt. JOSEF LISTER,

der 1867 die Antisepsis einführte, versorgte die Wunden mit karbolsäuregetränkten Verbänden. Zahlreiche Lösungen werden auch heute gern und oft zur Wundbehandlung gebraucht. So finden Zuckerlösungen, Rivanol, Borwasser, gelöste Antibiotika und Sulfonamide reichliche Anwendung. Die lokale Anwendung von Vitamin-A-Säure kann zum Beispiel als sicherer Beschleunigungsfaktor der Wundheilung angesehen werden. In tierexperimentellen Untersuchungen zeigten KLEIN und SCHMIDT-VOGEL (1972), daß ihre Wirkung nach lokaler Applikation offensichtlich auf einer allgemeinen Epidermisaktivierung und Zellproliferation beruht. Daher setzt ihre Wirkung erst zu dem Zeitpunkt voll ein, da auch bei einer unbehandelten Wunde die Wundkontraktion weitestgehend beendet ist, und die Epithelialisierung der Restwunde beginnt. Mit Hilfe von autoradiographischen Untersuchungen konnten CHRISTOPHERS und BRAUN-FALCO (1968) bei lokaler Anwendung von Vitamin-A-Säure eine Epidermis-hyperplasie und eine maximal gesteigerte DNS-Syntheserate nachweisen. Ferner hat SCHÜCK schon 1926 nachgewiesen, daß Kalium durch eine gefäßdilatierende Wirkung auf Granulationsgewebe einen positiven Einfluß auf die Wundheilung ausübt. Er verband oder unterspritzte schlechte und indolente Granulationsflächen mit einer Lösung von 0,6 %igem Kaliumchlorat. Dabei trat innerhalb von 24 Stunden eine Säuberung der Granulationsflächen unter glänzender Rotfärbung auf. Einen spezifischen Einfluß des Kaliums auf die Epithelbildung konnte SCHÜCK nicht nachweisen.

Nach SEDLARIK (1973) spielt sich der gesamte Stoffaustausch zwischen Blut und Gewebe in wässriger Lösung ab. Eine wichtige Rolle soll dabei den anorganischen Substanzen Natrium, Kalium, Magnesium und Chlorid zufallen. Auch Aminosäuren haben einen positiven Einfluß auf die Wundheilung. So wies SCHAEFFER (1946) experimentell nach, daß Wunden an der Cornea, die er mit einer Aminosäurenlösung behandelte, eine beschleunigte Heilung zeigten. Hierbei handelte es sich um eine 6 %ige NaCl-Lösung mit 2 mg Cystin, 5 mg Prolin, 6 mg Asparagin und 14 mg Glutamin pro ml.

Durch Eiweißmangel wird die Bindegewebsregeneration wesentlich verzögert (HELLNER, NISSEN, VOSSSCHULTE, 1970). Auch ALLGÖWER (1971) weist auf die große Bedeutung des Eiweißes für die Wundheilung hin. Wie autoradiographische Untersuchungen ergeben haben, findet eine Anreicherung von Aminosäuren an der Verletzungsstelle statt zur Bereitstellung für die hier notwendige gesteigerte Eiweißsynthese (BAUER, 1968). STOCKHAUSEN und FELBIER (1972) berichten über eine im Großversuch an nahezu 4500 Patienten durchgeführte lokale Behandlung verschiedener Wunden mit Salben und Puder, die sich aus Antibiotika und Aminosäuren zusammensetzten. Auch hierbei wurde die Granulation und Epithelisation einer Wundfläche durch die Aminosäuren beschleunigt.

Weiterhin soll auch dem Schwefel eine positive Beeinflussung der Wundheilung zukommen. So konnten schon HAMMET u.

REIMANN (1929) nachweisen, daß eine Wunde, die mit Thioglukose ständig feucht gehalten wurde, schneller zuheilte als andere Wunden. Bei ihren Untersuchungen dienten ihnen eine Lösung aus Glukose, NaCl und Phosphat als Kontrolllösung.

1950 veröffentlichten PARSHLEY und SIMMS eine Arbeit über die Kultivierung von Epithelzellen der Haut. Sie wollten durch ihre Experimente eine Lösung erhalten, die die Wachstumsrate von Epithelzellen der menschlichen und tierischen Haut in vitro beschleunigte, während das Wachstum der Fibroblasten unterdrückt werden sollte. Sie stellten chemische Bedingungen auf, die ein optimales Wachstum der Epithelzellen bewirkten:

- die Lösung mußte frei von Calcium sein
- optimale Phosphatkonzentration: 3-12 mMol/l
- optimale Magnesiumkonzentration: 1 mMol/l
- L-Asparaginsäure und L-Asparagin erwiesen sich als hochgradig stimulierend
- D-Glutaminsäure und L-Prolin stimulierten ebenfalls, aber in geringerem Maße
- ph-Optimum lag bei 6,9
- es wurde eine Anzahl schwefelhaltiger Medikamente, die als antibakterielles Agens der Lösung zugefügt werden sollten, auf ihre Toxizität für Epithelzellen getestet. Dabei erwies sich Sulfamethazin in einer Konzentration von 0,075 % sogar als Stimulans für das Epithelwachstum.

Auf der Basis dieser Untersuchungen wurde eine Lösung (Z_{16}) hergestellt, die das Wachstum der Epithelzellen von tierischer und menschlicher Haut in vitro (Gewebe- kultur) günstig beeinflusste.

Da diese Lösung viele Einzelkomponenten enthielt, die, wie oben angeführt, auch eine Beschleunigung der Wund- heilung bewirken, lag es nahe, sie auch zur Behandlung von Wunden anzuwenden.

Inzwischen konnte durch zahlreiche Untersuchungen und Erfahrungen in der klinischen Anwendung bewiesen werden, daß durch ständige Befeuchtung mit der Lösung von PARSHLEY und SIMMS (Z_{16} - Lösung) der Heilungsverlauf einer Wunde beschleunigt, ja sogar um ca. 50 % verkürzt werden kann (KLEIN, 1972). Durch vergleichende Unter- suchungen (KLEIN, 1972) mit Z_{16} - Lösung und physiolo- gischer Kochsalzlösung konnte gezeigt werden, daß die mit Z_{16} - Lösung befeuchteten Wunden einen stark be- schleunigten Wundheilungsverlauf gegenüber den mit physio- logischer Kochsalzlösung befeuchteten Wunden aufwiesen. Die Ursache für die schnellere Wundheilung war also nicht die "feuchte Kammer" allein, sondern die Wirkung der Z_{16} - Lösung. Die mit physiologischer Kochsalzlösung be- handelten Wunden stimmten in ihren Ergebnissen sogar mit denen der unbehandelten Wunden überein, so daß da- mit eine positive Wirkung durch die "feuchte Kammer" auszuschließen und die Verkürzung der Heilungszeit allein auf die Wirkung der Z_{16} - Lösung zurückzuführen war.

Auf Grund dieser Ergebnisse und durch histoautoradiographische Untersuchungen konnte KLEIN (1972) nachweisen, daß die Z_{16} - Lösung eine maximal gesteigerte Proliferation im Stratum basale des randständigen Epithels stimulieren kann.

In den vorliegenden Untersuchungen soll geprüft werden, ob eine Komponente der Z_{16} - Lösung für die Beschleunigung der Wundheilung besonders wichtig ist. Für die klinische Anwendung eines Arzneimittels ist es wünschenswert, daß dieses über einen längeren Zeitraum stabil ist. Stabil ist im Sinne der Pharmakopoe-Vorschriften ein Arzneimittel während jener Zeitspanne, in welcher es den Anforderungen der Pharmakopoe entspricht. Diese Anforderungen betreffen in erster Linie die Reinheit des Arzneimittels und seinen Wirkstoffgehalt. Diese Zeitspanne kann durch Zusatz verschiedener Stabilisatoren zum Teil erheblich verlängert werden. Deshalb kommt in den folgenden Untersuchungen auch eine Lösung zur Anwendung, die zusätzlich zu allen Komponenten der Z_{16} - Lösung noch Natriumdisulfit als Stabilisator enthielt.

Das in der Klinik anzutreffende Krankengut ist in vielerlei Hinsicht inhomogen und eignet sich deshalb nicht für solche Untersuchungen. Daher wurden standardisierte experimentelle Untersuchungen an Ratten durchgeführt.

Folgende Fragen sollten beantwortet werden:

1. Wie wirkt sich das Fehlen e i n e r Komponente der Z_{16} - Lösung aus ?
2. Ist e i n e Komponente besonders wichtig für eine beschleunigte Wundheilung ?
3. Beeinflußt der Stabilisator Natriumdisulfit die Wirkung der Z_{16} - Lösung ?

2. METHODIK

2.1 Übersicht

Die Untersuchungen wurden in drei Versuchsreihen an 200 g - 225 g schweren, weiblichen Albino-Inzuchtratten (Züchter: Ivanovas, Kissleg / Allgäu) durchgeführt.

2.1.1 Versuchsreihe A (Kontrollgruppe)

In dieser Versuchsreihe wurde eine Gruppe von 13 Tieren in zufälliger Reihe mit den Tieren der Versuchsreihen B und C operiert und die Dauer der Wundheilung unter Einwirkung der Z_{16} - Lösung bestimmt.

2.1.2 Versuchsreihen B und C

Hier wurden in jeder Versuchsreihe 3 Gruppen von jeweils 15 Tieren operiert. Jede Gruppe wurde mit einer Lösung behandelt, der ausgehend von der Z_{16} - Lösung jeweils eine Komponente fehlte. Zusätzlich kam eine Lösung zur Anwendung, die Natriumdisulfit als Stabilisator enthielt.

2.2 Herstellung und Zusammensetzung der einzelnen Lösungen

2.2.1 Herstellung der Z_{16} - Lösung

Die Herstellung der Lösung erfolgte nach Originalrezept von PARSHLEY und SIMMS durch die Apotheke des Klinikums der Philipps-Universität (Dir. K. Weigand).

Z₁₆-LÖSUNG NACH M. PARSHLEY UND H.S. SIMMS 1950

	MOLEKULARGEW.	g / LITER	mm / LITER
NaCl	58,5	6,80	116,4
KCl	74,5	0,17	2,3
MgCl ₂ 6H ₂ O	203,0	0,173	0,85
Na ₂ HPO ₄	142,0	1,28	9,0
DEXTROSE	180,0	0,85	4,7
ASPARAGINSR.	133,0	3,0	22,5
NaOH	40,0	0,77	19,2
SULFAMETHAZIN	214,0	0,75	3,5
PHENOLROT	354,0	0,075	0,21

Tabelle 1: Z₁₆ - Lösung nach PARSHLEY u. SIMMS 1950

2.2.2 Herstellung der anderen Lösungen

Die anderen Lösungen wurden analog der Z₁₆ - Lösung hergestellt, wobei jeweils wieder mit 1n HCl ein ph von 6,8 eingestellt wurde. Die Auslieferung durch die Apotheke des Klinikums erfolgte in verschlüsselter Form. Der Schlüssel wurde erst gebrochen, als alle Versuche abgeschlossen waren.

2.2.3 Zusammensetzung der einzelnen Lösungen

Lösung I: Z₁₆ - Lösung

Lösung II: Z₁₆ - Lösung ohne Elektrolyte (NaCl, KCl, MgCl₂)

Lösung III: Z₁₆ - Lösung ohne Dextrose

- Lösung IV: Z_{16} - Lösung ohne Asparaginsäure
Lösung V: Z_{16} - Lösung ohne Sulfamethazin
Lösung VI: Z_{16} - Lösung ohne Phenolrot
Lösung VII: Z_{16} - Lösung mit Zusatz von Natrium-
 disulfit ($\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$) als Stabilisator.

2.2.4 Versuchsreihe D

In dieser Versuchsreihe kamen noch drei weitere Lösungen zur Anwendung, bei denen ausgehend von einer Lösung mit nur wenig Einzelkomponenten immer eine weitere Komponente hinzukam oder gegen eine andere ausgetauscht wurde. Zur Kontrolle wurde auch hier eine Gruppe von 15 Ratten mit der kompletten Z_{16} - Lösung behandelt.

Zusammensetzung dieser Lösungen:

- Lösung VIII: Z_{16} - Lösung
Lösung IX: enthält nur Na_2HPO_4 und Phenolrot 0,0075 g/l
Lösung X: enthält nur Na_2HPO_4 , Asparaginsäure u. NaOH
Lösung XI: enthält Na_2HPO_4 , Asparaginsäure, NaOH und
 Phenolrot 0,0075 g/l

Nach Abschluß dieser Versuchsreihe stellte sich jedoch heraus, daß die Tiere an einer bis dato unbekannten Pasteurellainfektion intercurrent erkrankt waren. Eine Verwertung der Ergebnisse aus dieser Versuchsreihe konnte also nicht erfolgen, da ein Einfluß dieser Pasteurellainfektion auf die Wundheilung der Tiere mit an Sicherheit grenzender Wahrscheinlichkeit angenommen werden mußte.

2.3 Operations- und Verbandstechnik

Von früheren ähnlichen Untersuchungen mit Ratten (KLEIN, 1972) konnte die Operations- und Verbandstechnik weitestgehend übernommen werden.

Nachdem den Tieren in Allgemein-Äthernarkose der Rücken distal der Schulterblätter rasiert war, wurde der Excisionsrand auf dem rasierten Hautareal mit einem runden Stempel markiert, um allen Tieren eine standardisierte Wunde beizubringen. Die Excision der Haut erfolgte entlang dieser Markierung, so daß die Wunde bis auf die Fascie der Rückenmuskulatur reichte, also durch alle Hautschichten ging. Auf diese Weise erhielten alle Tiere eine runde ungefähr 480 mm^2 große Wunde.

Nach sorgfältigem Abpausen und Abdecken der Wunde mit Fuzidine-Gaze wurde auf die Fuzidine-Gaze noch eine Kompresse gelegt. Dabei sollte die Fuzidine-Gaze ein Verkleben des Verbandes mit der Wunde möglichst weitgehend verhindern, damit die Wunde in ihrem Heilungsprozeß hierdurch nicht gestört werden konnte. Die Kompresse diente dazu, die Feuchtigkeit über einen Zeitraum von mindestens 6 Stunden zu konservieren. Ein transkutaner Stich mit nicht resorbierbarem Material ca. 1,5 cm vor dem proximalen Wundrand fixierte Fuzidine-Gaze und Kompresse. Dann erhielten die Ratten einen Schlauchverband (HARTMANN, STÜLPA Nr. 2), der für Kopf, Extremitäten und Schwanz Löcher enthielt, so daß sich die Tiere frei bewegen konnten. Eine Schlauchzwinge fixierte den Verband am Hals und

verhinderte, daß ihn die Tiere abbeißen konnten.

2.4 Pflege der Versuchstiere

Die Unterbringung aller Tiere erfolgte in Einzelkäfigen.

Futter: Standard-Rattenmahrung Altromin ad libitum

(Hersteller: Altrogge, Lage in Lippe).

Zusammensetzung:

10,8 % Wassergehalt

7,0 % Asche

18,0 % Rohprotein

4,0 % Fett

5,3 % Rohfaser

54,9 % N-freie Extraktstoffe

Wasser: aus Einzeltropfflaschen ad libitum

Raumtemperatur: 25° C

Tag - Nacht - Rhythmus: konstant

2.5 Verbandswechsel

Bei den Versuchsreihen B und C wurden am 4. postoperativen und am 8. postoperativen Tag in einer etwa 10-minütigen Allgemein-Äthernarkose die Wundflächen abgepaust und die alten Verbände durch neue Verbände ersetzt.

2.6 Feuchthalten der Wunden

Durch 6-stündliches Begießen (06⁰⁰, 12⁰⁰, 18⁰⁰ und 24⁰⁰Uhr) mit mindestens 7 ml der jeweiligen Lösung blieben die Wunden aller Versuchstiere ohne Unterbrechung feucht.

2.7 Planimetrische Bestimmung der Wundgröße

Bei den Versuchsreihen B und C erfolgte am Tage der Operation, am 4. und am 8. postoperativen Tag eine Bestimmung der Wundgröße. Bei der Kontrollgruppe (Versuchsreihe A) wurde nur am Tage der Operation die Wundgröße bestimmt und außerdem noch der Tag des Wundschlusses festgehalten. Die Bestimmung der Wundgröße erfolgte durch sorgfältiges Abpausen des Wundrandes mit Hilfe einer Klarsichtfolie und anschließender Auszählung über Millimeterpapier. Dabei galt als Wundgröße der Mittelwert aus 5 planimetrischen Bestimmungen.

2.8 Feststellung des Wundschlusses

Durch Kontrolle der Wundgröße der Versuchstiere in kurzen Abständen (1 - 2 Tage, je nach Wundgröße bei der vorausgegangenen Kontrolle) konnte der Zeitpunkt des Wundschlusses exakt festgestellt werden. Zur genaueren Beurteilung des Wundschlusses diente eine Lupe mit 10-facher Vergrößerung.

2.9 Histologie

Unter Beachtung der tageszeitlich rhythmisch schwankenden Mitosetätigkeit der normalen Haut erfolgte die Excision der Gewebeproben für die Histologie jeweils vormittags um die gleiche Zeit, nachdem die Tiere durch eine Überdosis Äther getötet worden waren. Dabei stammt die Gewebe-

probe immer aus dem Wundzentrum am 8. postoperativen Tag. Das excidierte Gewebstück wurde in 4 %iger Formalinlösung fixiert und in Paraffin eingebettet. Die Schnittdicke der schließlich H.E.-gefärbten Präparate betrug $6\text{ }\mu\text{ m}$.

2.10 Statistische Auswertung der Ergebnisse

Neben der Berechnung der Mittelwerte, Varianzen und Standardabweichungen der Wundgrößen der Tiere jeder Gruppe an den Stichtagen, erfolgte eine Varianzanalyse und ein multipler Vergleich der Mittelwerte nach SCHEFFE. In gleicher Weise wie die Wundgrößen am Operationstag, am 4. und 8. postoperativen Tag wurde auch die Gesamtheilungszeit der einzelnen Gruppen nach SCHEFFE verglichen.

3. ERGEBNISSE

3.1 Wundgröße am Operationstag

Eine Grundvoraussetzung für den Vergleich der Wundheilungszeiten in Abhängigkeit von den verschiedenen getesteten Lösungen ist, daß die am Operationstag gesetzten Wunden keinen Größenunterschied zwischen den einzelnen Gruppen aufwiesen. Die Mittelwerte, Varianzen und Standardabweichungen (Formel: $\sigma_E = \sqrt{\frac{\sum (x - M)^2}{n - 1}}$) der Wundgrößen aller Gruppen am Operationstag sind in Tabelle 2 wiedergegeben; Einzelwerte sind der Tabelle 6 im Anhang zu entnehmen.

OP-TAG	WUNDGRÖSSE (mm ²)						
	LSG I	LSG II	LSG III	LSG IV	LSG V	LSG VI	LSG VII
ANZAHL DER VERSUCHSTIERE	13	15	15	15	15	15	15
MITTELWERT	485,00	489,00	478,93	481,80	499,27	485,27	494,87
VARIANZ	19450	262,29	921,50	917,03	199,35	359,92	246,98
STANDARD-ABWEICHUNG	13,95	16,20	30,36	30,28	14,12	18,97	15,72

Tabelle 2: Mittelwert, Varianz und Standardabweichung der Wundgrößen (mm²) aller Gruppen am Operationstag

Die Varianzanalyse und der multiple Vergleich der Mittelwerte der Gruppen II - VII nach SCHEFFE ergaben keinen signifikanten Unterschied zwischen den einzelnen Gruppen, so daß die Voraussetzung für die weiteren Untersuchungen, nämlich die gleiche Ausgangsgröße der Wunden gegeben war. (Statistik im Anhang)

3.2 Wundgröße am 4. postoperativen Tag

Die Mittelwerte, Varianzen und Standardabweichungen der Wundgrößen der Gruppen II - VII am 4. postoperativen Tag sind in Tabelle 3 wiedergegeben; Einzelwerte sind der Tabelle 7 im Anhang zu entnehmen.

4. post op. TAG	WUNDGRÖSSE (mm ²)					
	LSG II	LSG III	LSG IV	LSG V	LSG VI	LSG VII
ANZAHL DER VERSUCHSTIERE	15	15	15	15	15	15
MITTELWERT	274,73	225,20	243,67	225,20	227,00	266,47
VARIANZ	8792,35	1393,46	2973,38	11605,74	4071,00	3564,41
STANDARD- ABWEICHUNG	93,77	37,33	54,53	107,73	63,80	59,70

Tabelle 3: Mittelwert, Varianz und Standardabweichung
der Wundgrößen (mm²) der Gruppen II - VII
am 4. postoperativen Tag

Der multiple Vergleich der Mittelwerte nach SCHEFFE ergab auch am 4. postoperativen Tag keinen signifikanten Unterschied zwischen den Wundgrößen der einzelnen Gruppen ($p > 0,05$).

Auch die Varianzanalyse ergab keinen signifikanten Unterschied zwischen den einzelnen Gruppen ($p > 0,05$).

Aus einem Vergleich zwischen den Mittelwerten der Wundgrößen am Operationstag und denen am 4. postoperativen Tag läßt sich erkennen, daß die Wunden in einem Zeitraum von nur 4 Tagen schon um etwa die Hälfte kleiner geworden sind.

3.3 Wundgröße am 8. postoperativen Tag

Die Mittelwerte, Varianzen und Standardabweichungen der Wundgrößen der Gruppen II-VII am 8. postoperativen Tag sind in Tabelle 4 wiedergegeben; die Einzelwerte sind der Tabelle 8 zu entnehmen.

Auch hier ergaben der multiple Vergleich der Mittelwerte nach SCHEFFE und die Varianzanalyse keinen signifikanten Unterschied ($p > 0,05$) zwischen den einzelnen Gruppen. Abbildung 1 zeigt den Mittelwert und die Standardabweichung für die Gruppe III am Operationstag, am 4. und am 8. postoperativen Tag. Hieraus ist zu ersehen, daß sich die Wundgröße vom 4. - 8. postoperativen Tag wiederum um etwa 50 % vermindert hat, so daß die Wundgröße am 8. postoperativen Tag nur noch ungefähr 25 % der Ausgangsfläche betrug. Die Wundgrößen der anderen Gruppen verhalten sich entsprechend.

8. post op. TAG	WUNDGRÖSSE (mm ²)					
	LSG II	LSG III	LSG IV	LSG V	LSG VI	LSG VII
ANZAHL DER VERSUCHSTIERE	14	13	14	15	15	15
MITTELWERT	110,46	88,77	120,79	69,93	73,27	98,20
VARIANZ	2955,44	380,03	3517,72	2011,50	1311,07	1727,31
STANDARD- ABWEICHUNG	54,36	19,49	59,31	44,85	36,21	41,56

Tabelle 4: Mittelwert, Varianz und Standardabweichung
der Wundgrößen (mm²) der Gruppen II - VII
am 8. postoperativen Tag

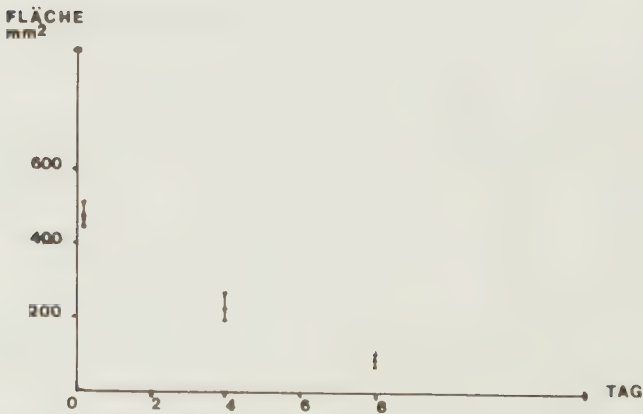


Abbildung 1: Darstellung der Wundgröße (Mittelwert und
Standardabweichung) der Gruppe III am Opera-
tionstag, am 4. und 8. postoperativen Tag

3.4 Gesamtheilungszeiten

Tabelle 5 gibt die Mittelwerte, Varianzen und Standardabweichungen der Wundheilungsdauer (Tage) aller 7 getesteten Gruppen wieder; die Einzelwerte sind der Tabelle 9 im Anhang zu entnehmen.

WUNDHEILUNGSDAUER (TAGE)							
	LSG I	LSG II	LSG III	LSG IV	LSG V	LSG VI	LSG VII
ANZAHL DER VERSUCHSTIERE	13	14	13	14	13	13	13
MITTELWERT	11,08	11,71	11,31	13,88	11,85	13,70	24,92
VARIANZ	0,91	1,76	0,73	0,90	3,97	1,90	26,58
STANDARD-ABWEICHUNG	0,95	1,33	0,85	0,95	1,99	1,38	5,16

Tabelle 5: Mittelwert, Varianz und Standardabweichung der Wundheilungsdauer (Tage) aller getesteten Gruppen

Der multiple Vergleich der Mittelwerte nach SCHEFFE sowie die Varianzanalyse ergaben keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen I - VI ($p > 0,05$). Es fiel aber auf, daß die Tiere, die mit der Lösung VII (Z_{16} - Lösung mit Zusatz von Natriumdisulfit als Stabilisator) behandelt wurden, einen deutlich langsameren Wundheilungsverlauf zeigten als die Tiere, die mit den

Lösungen I - VI behandelt wurden. Die Wunden waren im Mittel erst nach 24,9 Tagen lückenlos mit Epithel überzogen (Gruppen I - VI zwischen 11,08 und 13,9 Tagen). Die graphische Darstellung der Wundheilungszeiten in Abbildung 2 zeigt ebenfalls, daß die mit Lösung VII behandelten Tiere gegenüber allen anderen Versuchstieren eine deutlich verlängerte Heilungszeit aufwiesen.



Abbildung 2: Darstellung der Wundheilungszeiten der Gruppen I - VII

Dieser Unterschied in der Wundheilungsdauer der mit Lösung VII behandelten Tiere gegenüber den anderen Gruppen war auch im multiplen Vergleich nach SCHEFFE signifikant ($p \leq 0,05$). Zudem war auch die Varianz innerhalb der Gruppe VII größer als in den anderen Versuchsgruppen. Die Varianzanalyse ergab, daß dieser Unterschied der Gruppe VII zu den Gruppen I - VI ebenfalls statistisch signifikant war.

Die Abbildung 3 zeigt, daß sich die Verzögerung in der Wundheilung der Gruppe VII erst in der letzten Phase der Wundheilung, das heißt nach dem 8. postoperativen Tag, einstellt.

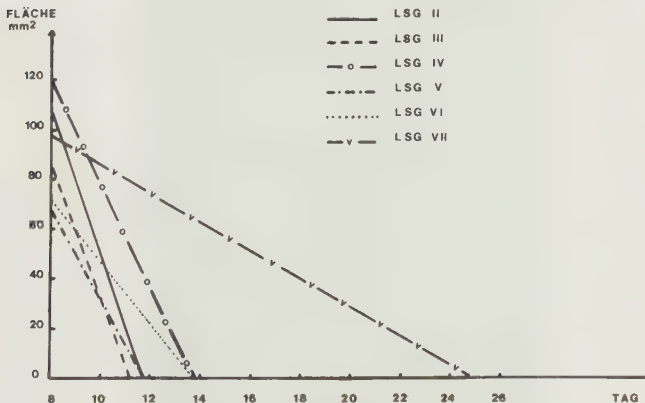


Abbildung 3: Verlauf der Wundheilung vom 8. postoperativen Tag bis zum Wundschluß

3.5 Histologie

Bei der Mikroskopie wurde besonders auf die Form des Epithelrandes, die Kapillarisierung und das Fibroblastenwachstum geachtet.

Lösung II (Z₁₆ - Lösung ohne Elektrolyte): Abbildung 4
Das histologische Bild zeigt am Übergang vom Wundrand zur Wundmitte ein in seinen Schichten deutlich gegliedertes Epithel. Im Stratum basale erkennt man als Zeichen der Aktivität eine deutliche Unruhe. Die Kapillarisierung ist sehr gut, wobei die Kapillaren zu etwa 50 % quer und 50 % längs geschnitten sind. Eine Ausrichtung der Fibrocyten ist festzustellen.



Abbildung 4: Wundheilung mit Lösung II am 8. postoperativen Tag

Färbung H.E.

Vergrößerung: 25 fach



Abbildung 5: Wundheilung mit Lösung III am 8. post-operativen Tag

Färbung H.E. Vergrößerung 25 fach

Lösung III (Z_{16} - Lösung ohne Dextrose): Abbildung 5
Das Epithel wird zur Wundmitte (links) hin dünner; es ist deutlich aufgelockert. Am linken Bildrand ist unter dem Epithel noch Granulationsgewebe zu sehen. Mehrere Kapillaren sind quer, einige längs getroffen.

Lösung IV (Z_{16} - Lösung ohne Asparaginsäure): Abbildung 6
In Abbildung 6 erkennt man eine plumpe und runde Epithelspitze als Zeichen eines relativ langsamen Epithelwachstums. Dies ist ein Hinweis auf einen teilweisen Wundver-

schluß durch Kontraktion. Die Epithelzellen sind zum Teil vakuolisiert. Die Fibroblasten sind deutlich ausgerichtet. Es ist nur eine geringe Kapillarisation zu erkennen.

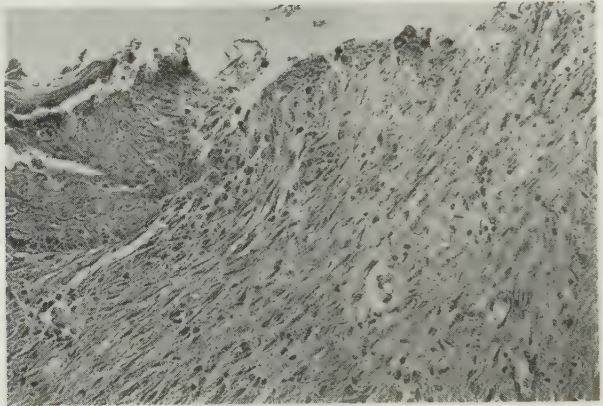


Abbildung 6: Wundheilung mit Lösung IV am 8. postoperativen Tag

Färbung H.E. Vergrößerung: 50 fach

Lösung V (Z_{16} - Lösung ohne Sulfamethazin): Abbildung 7
Die lang ausgezogene und dünne Epithelspitze ist als Zeichen für ein gutes Epithelwachstum anzusehen. Die Fibroblasten sind noch nicht ausgerichtet. Einige quer getroffene Kapillaren sind zu erkennen.

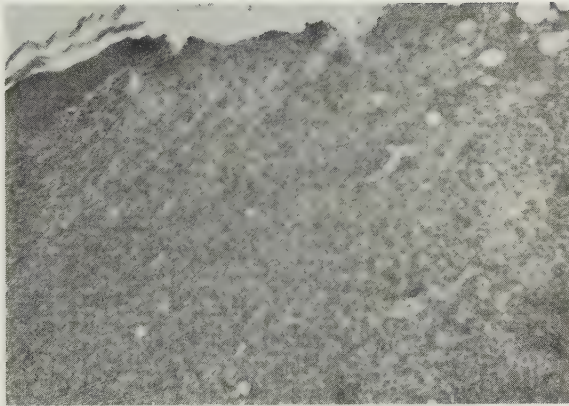


Abbildung 7: Wundheilung mit Lösung V am 8. postoperativen Tag

Färbung H.E. Vergrößerung 25 fach

Lösung VI (Z_{16} - Lösung ohne Phenolrot): Abbildung 8
Unter dem Wundschorf liegt eine lang ausgezogene Epithelspitze, die im Stratum basale Zeichen der Aktivität erkennen läßt. Die Fibroblasten sind gleichgerichtet und locker angeordnet. Einige quer getroffene Kapillaren sind ebenfalls erkennbar. Es sind keine Leukocyteinschlüsse zu sehen.



Abbildung 8: Wundheilung mit Lösung VI am 8. postoperativen Tag

Färbung H.E. Vergrößerung 50 fach

Lösung VII (Z₁₆ - Lösung mit Zusatz von Natriumdisulfit):

Abbildung 9

Es findet sich als Zeichen des langsamen Wachstums eine plumpe Epithelzunge. Die Kapillarisierung ist gering. Eine Unruhe ist im Wundbett deutlich erkennbar. Leukocyteninfiltrate sind nicht zu sehen. Bei den mit Lösung VII behandelten Wunden vereinigen sich also mehrere Zeichen eines langsameren Wundverschlusses: plumpe Epithelzunge, geringe Kapillarisierung und noch nicht ausgerichtete Fibroblasten im Wundbett.

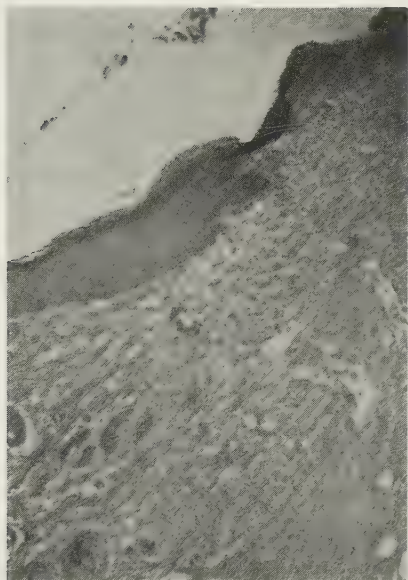


Abbildung 9: Wundheilung mit Lösung VII am 8. post-operativen Tag

Färbung H.E.

Vergrößerung 25 fach

Die mit der Histologie gewonnenen Ergebnisse stimmen also mit den Wundheilungszeiten weitgehend überein. Die Wunden, die mit den Lösungen II - VI behandelt wurden, hatten jeweils Merkmale für schnellen Wundschluß (dünn ausgezogene Epithelspitze, gute Kapillarisierung und Ausrichtung der Fibroblasten im Wundbett), die sich mit den Merkmalen für langsamen Wundverschluß (plumpe Epithelspitze, keine Aktivität im Stratum basale, geringe Kapillarisierung und ungeordnete Fibroblasten) die Waage

hielten. Bei den mit Lösung VII behandelten Wunden überwiegen dagegen ganz eindeutig die Zeichen des langsamen Wundverschlusses.

Bei der Betrachtung der Ergebnisse (Tabellen 2, 3, 4 und 5) fällt auf, daß die Varianzen und Mittelwerte zum Teil doch erheblich variieren. Daß sich bei diesen großen Differenzen in den Varianzen und Mittelwerten keine statistisch signifikanten Unterschiede für die Wundgrößen am 4. und 8. postoperativen Tag im multiplen Vergleich nach SCHEFFE (für $p \leq 0,05$) ergaben, lag daran, daß schon innerhalb der einzelnen Gruppen große Streubreiten der Ergebnisse vorlagen.

Deshalb wurden in weiteren statistischen Auswertungen SCHEFFE-Teste für 9 unterschiedliche p - Werte durchgeführt. Hiermit sollte gezeigt werden, wie nah die Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen an eine Signifikanz herankamen.

Wegen der großen Varianz innerhalb der Gruppen III und IV am Tag der Wundsetzung wurden diese beiden Gruppen dabei nicht mit in den multiplen Vergleich eingeschlossen, sondern getrennt gegeneinander verglichen.

Die folgenden Tabellen geben die Ergebnisse dieser statistischen Auswertungen wieder.

Dabei bedeuten: + signifikanter Unterschied

- kein signifikanter Unterschied

VERGLEICH ZWISCHEN DEN GRUPPEN

P	II u V	II u VI	II u VII	V u VI	V u VII	VI u VII
0,5	-	+	-	-	-	-
0,25	-	-	-	-	-	-

4. postopera-
tiver Tag

0,5	+	+	-	-	+	-
0,25	+	+	-	-	-	-
0,1	-	-	-	-	-	-

8. postopera-
tiver Tag

WUNDHEILUNGSDAUER (VERGLEICH ZWISCHEN DEN GRUPPEN)

P	I u II	I u V	I u VI	I u VII	II u V	II u VI	II u VII	V u VI	V u VII	VI u VII
0,5	-	-	+	+	-	+	+	-	+	+
0,25	-	-	+	+	-	-	+	-	+	+
0,1	-	-	-	+	-	-	+	-	+	+
0,05	-	-	-	+	-	-	+	-	+	+
0,025	-	-	-	+	-	-	+	-	+	+
0,01	-	-	-	+	-	-	+	-	+	+
0,005	-	-	-	+	-	-	+	-	+	+
0,0025	-	-	-	+	-	-	+	-	+	+
0,001	-	-	-	+	-	-	+	-	+	+

Ein Vergleich nur der Gruppen III und IV miteinander ist in der folgenden Tabelle wiedergegeben.

P	4. TAG	8. TAG	WUNDHEILUNGS- DAUER
0,5	+	+	+
0,25	-	+	+
0,1	-	+	+
0,05	-	+	+
0,025	-	+	+
0,01	-	-	+
0,005	-	-	+
0,0025	-	-	+
0,001	-	-	+

Da der multiple Vergleich der Mittelwerte für mehrere Gruppen die großen Varianzen innerhalb des Gesamtkollektivs berücksichtigt, ist hierbei eine Signifikanz erst bei wesentlich größeren Unterschieden zu erwarten, als wenn nur zwei Gruppen miteinander verglichen werden. Daraus ergibt sich, daß sich bei den vorliegenden Ergebnissen mehr signifikante Unterschiede ergeben hätten, wenn immer nur zwei Gruppen miteinander verglichen worden wären (so wie zum Beispiel Gruppe III gegen IV). Dies darf aber bei einem Kollektiv von 7 Gruppen mit gleichen Ausgangsbedingungen (gleiche Wundgrößen am Operationstag) aus statistischen Gründen nicht geschehen. Es ergibt sich also nur ein signifikanter Unterschied ($p \leq 0,05$) in der Wundheilungsdauer von Gruppe VII gegenüber allen anderen Gruppen. Dieser Unterschied ist allerdings hoch signifikant ($p \leq 0,001$).

4. DISKUSSION

Durch experimentelle Untersuchungen ist erwiesen, daß die Z_{16} - Lösung (1950 von PARSHLEY und SIMMS als hautepithelspezifisch wirksame Lösung für in-vitro-Kulturen entwickelt) die Wundheilung günstig beeinflußt, ja sogar um 50 % herabsetzen kann (KLEIN, 1972).

Die Wirkung der Z_{16} - Lösung erstreckt sich dabei auf die Epithelialisierung und nicht auf die Wundkontraktion. Um also die Wirkung der Einzelsubstanzen auf die Epithelialisierung möglichst gut beurteilen zu können, war es wichtig, die Wundkontraktion weitgehend auszuschalten. Deshalb wurde eine runde ungefähr 480 mm^2 große Wunde gewählt, da nach BILLINGHAM und RUSSEL (1956) diese Form des Hautdefektes am wenigsten der Heilung durch Wundkontraktion unterworfen ist. Um möglichst einen Ausgleich für die beiderseits gleich auftretenden Spannungslinien der Haut (IEGEMANN, 1950) zu schaffen und dadurch ebenfalls wieder schlechte Voraussetzungen für die Wundkontraktion zu erhalten, wurden die Wunden in der Mitte des Rückens distal der Schulterblätter gesetzt.

Die vorliegenden Untersuchungen sollten nun Aufschluß darüber geben, ob e i n e Komponente der Z_{16} - Lösung für die Beschleunigung der Wundheilung besonders wichtig ist, und wie sich das Fehlen e i n e r Komponente auswirkt.

Der positive Einfluß einer Komponente würde sich dadurch zeigen, daß die Lösung, in der diese Komponente fehlt, einen der Z_{16} - Lösung gegenüber verzögerten Heilungsverlauf bewirkt. Weiterhin könnten die planimetrischen Bestimmungen der Wundgrößen am 4. und am 8. postoperativen Tag auch zeigen, ob sich dieser Einfluß schon in der Phase der Wundkontraktion oder erst in der Phase der Epithelialisierung auswirkt.

SCHÜCK hatte 1926 in seinen Untersuchungen nachgewiesen, daß Kalium eine gefäßdilatierende Wirkung hat. Einen positiven Einfluß auf das Epithelwachstum konnte er nicht nachweisen. In der Z_{16} - Lösung hätte Kalium dadurch wirken können, daß es über die gefäßdilatierende Wirkung Aminosäuren und O_2 aus dem Körperinneren vermehrt in den Wundbereich hätte bringen können. Die Histologie zeigt aber, daß die mit Lösung II behandelten Wunden (Z_{16} - Lösung ohne Elektrolyte) sehr gut kapillarisiert sind. Eine gute Kapillarisation ist aber eine Voraussetzung für einen schnellen Wundheilungsverlauf. Es müssen also auch die übrigen in der Z_{16} - Lösung vorhandenen Komponenten eine gefäßdilatierende Wirkung haben, so daß sich der Wirkungsausfall des Kaliums in den histologischen Aufnahmen nicht bemerkbar macht.

Ein spezifischer Einfluß des Kaliums auf das Epithelwachstum konnte auch in den vorliegenden Untersuchungen nicht nachgewiesen werden; die mit Lösung II (Z_{16} - Lösung ohne Elektrolyte) behandelten Tiere zeigten weder in

der Kontraktions- noch in der Epithelisationsphase gegenüber den mit der kompletten Z_{16} - Lösung behandelten Tieren einen signifikant verzögerten Heilungsverlauf. HAMMET und REIMANN (1929) berichteten über die Beschleunigung der Wundheilung durch Schwefel. Danach sollte die SH-Gruppe die Zellproliferation stimulieren. Aber schon BRUSH und LAM (1942) zweifelten diese Wirkungen an. Nach ihrer Meinung waren die vorher veröffentlichten Arbeiten über die lokale Wundbehandlung mit Arzneimitteln unzureichend kontrolliert und von enthusiastischen Schreibern unkorrekt gewertet worden.

PARSHLEY und SIMMS (1950) wiesen aber nun nach, daß bei in-vitro-Versuchen unterschiedliche Schwefelverbindungen auch unterschiedliche Wirkungen auf das Wachstum der Epithelzellen ausüben. So sollen Marfanil und Sulfamerazin das Epithelwachstum hemmen, während Sulfadiazin und Sulfamethazin dagegen mitosefördernd wirken. In den vorliegenden Untersuchungen konnte aber auch die positive Wirkung des Sulfamethazin nicht nachgewiesen werden. Daß ein allgemeiner Eiweißmangel die Wundheilung zum Teil ganz erheblich verzögert, wird seit langem allgemein anerkannt. Aber auch die lokale Anwendung von Aminosäuren hat sich bei klinischen Untersuchungen (SCHAEFFER, 1946; STOCKHAUSEN und FELBIER, 1972) als beschleunigend für die Wundheilung erwiesen. Bei den mit Lösung IV (Z_{16} - Lösung ohne Asparaginsäure) behandelten Wunden zeigte sich zwar eine etwas längere Heilungszeit als bei den

mit Lösung I (komplette Z_{16} - Lösung) behandelten Wunden, aber diese Verzögerung war im multiplen Vergleich aller Gruppen nach SCHEFFE nicht signifikant. Weil die Gruppen III und IV am Tag der Wundsetzung eine größere Varianz innerhalb der einzelnen Gruppe ergaben, wurden diese beiden Gruppen noch getrennt gegeneinander betrachtet. Dabei ergab sich ein signifikant verzögerter Heilungsverlauf der Gruppe IV gegenüber Gruppe III. Aus statistischen Gründen darf man aber aus einem Gesamtkollektiv von 7 Gruppen nicht 2 Gruppen herausgreifen und getrennt miteinander vergleichen. Insofern ist die Verzögerung der Gruppe IV gegenüber den Gruppen I, II, III, V und VI nicht signifikant.

Auffallend in den vorliegenden Untersuchungen ist, daß der Zusatz von Natriumdisulfit ($\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$) als Stabilisator zur Z_{16} - Lösung gegenüber allen anderen getesteten Lösungen einen signifikant verzögerten Heilungsverlauf (Mittel 24,9 Tage) ergab; auch die Varianz innerhalb dieser Gruppe war signifikant höher als in den anderen Gruppen.

Daß Natriumdisulfit eine äußerst reaktive Substanz ist, ist seit langem bekannt. 1958 konnten BAMANN, SCHRIEVER und TOUSSAIT nachweisen, daß Natriumdisulfit, wenn es einer Lösung als Stabilisator zugegeben wurde, sich nicht völlig indifferent verhält. Es tritt vielmehr durch den Natriumdisulfitzusatz eine mehr oder weniger starke Hydroxylierung der Arzneimittel, die in der

Lösung sind, ein. Neben einer dadurch bedingten Abnahme der Arzneimittelkonzentration ist auch mit dem Auftreten neuer Verbindungen zu rechnen. Die pharmakologische Wirkung dieser neuen Verbindungen ist dann häufig nicht bekannt oder sogar direkt unerwünscht.

BAMANN, SCHRIEVER und TOUSSAIT wiesen diese Reaktionen 1958 für mehrere Substanzen nach; zum Beispiel: Naphtylamin, Naphtol, Anilin, Phenol, ferner für Pantocain, Novocain, Suprifen und Morphin.

Die in der Z_{16} - Lösung enthaltenen Substanzen wurden von ihnen nicht untersucht.

Die Versuchstiere, die mit Lösung VII (Z_{16} - Lösung mit Zusatz von Natriumdisulfit) behandelt wurden, wiesen eine Heilungszeit auf, die KLEIN (1972) in früheren Untersuchungen für unbehandelte oder nur mit physiologischer Kochsalzlösung behandelte Tiere erzielte.

Es wäre daher denkbar, daß Natriumdisulfit die wirksamen Konzentrationen mehrerer Einzelkomponenten der Z_{16} - Lösung so stark erniedrigt, daß eine genügende Wirkung dieser Komponenten nicht mehr erzielt wird. Somit hätte dann die Lösung VII nur eine mehr oder weniger reine Wasserwirkung gehabt. Dieses wiederum würde frühere Untersuchungen bestätigen, die nachwiesen, daß für die beschleunigte Wundheilung tatsächlich die Z_{16} - Lösung ausschlaggebend ist und nicht die Wirkung einer "feuchten Kammer".

Eine andere hypothetische Möglichkeit, die durch den Stabilisator verzögerte Wundheilung zu erklären, wäre, daß Natriumdisulfit direkt einen hemmenden Einfluß auf die Wundheilung ausübt, oder daß durch den Zusatz von Natriumdisulfit zur Z_{16} - Lösung neue Verbindungen entstehen, die dann die Wundheilung verzögern.

Der Vergleich der Wundgrößen am 8. postoperativen Tag hatte noch keinen signifikanten Unterschied zwischen den Wundgrößen der mit Lösung VII behandelten Tiere gegenüber den anderen Gruppen ergeben. Daraus ist zu ersehen, daß sich der Zusatz von Natriumdisulfit erst in der Phase des Epithelwachstums negativ auswirkt. Wenn man nun aber, wie beschrieben, durch Zusatz von Natriumdisulfit zur Z_{16} - Lösung eine Lösung mit Wasserwirkung erhält, so muß der positive Einfluß der Z_{16} - Lösung auf die Wundheilung genau in der Phase liegen, in der die "Wasserlösung" einen langsameren Heilungsverlauf bewirkt als die Z_{16} - Lösung. Es können hier also auch wieder frühere Untersuchungen von KLEIN (1972) bestätigt werden, daß nämlich die Z_{16} - Lösung vornehmlich, wenn nicht ausschließlich in der Phase der Epithelzellproliferation wirkt.

5. ZUSAMMENFASSUNG

In den vorliegenden Untersuchungen wurde geprüft, ob
e i n e Komponente der Z_{16} - Lösung für die Beschleunigung der Wundheilung besonders wichtig ist.

Hierzu wurden ausgehend von der Z_{16} - Lösung neue Lösungen hergestellt, denen jeweils eine Komponente fehlte. Außerdem kam eine Lösung zur Anwendung, die zusätzlich zu allen anderen Komponenten der Z_{16} - Lösung noch Natriumdisulfit als Stabilisator enthielt. Folgende Lösungen wurden also getestet:

- | | |
|-------------|---|
| Lösung I: | Z_{16} - Lösung |
| Lösung II: | Z_{16} - Lösung ohne Elektrolyte |
| Lösung III: | Z_{16} - Lösung ohne Dextrose |
| Lösung IV: | Z_{16} - Lösung ohne Asparaginsäure |
| Lösung V: | Z_{16} - Lösung ohne Sulfamethazin |
| Lösung VI: | Z_{16} - Lösung ohne Phenolrot |
| Lösung VII: | Z_{16} - Lösung mit Zusatz von Natriumdisulfit
($\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$) als Stabilisator. |

Die Untersuchung jeder Lösung erfolgte an einem Kollektiv von 15 Ratten. Nach Setzen einer ungefähr 480 mm^2 großen runden Wunde distal der Schulterblätter wurden die Ratten verbunden und die Wunden mit der jeweils entsprechenden Lösung ständig feucht gehalten. Planimetrische Bestimmungen am 4. und 8. postoperativen Tag gaben Aufschluß darüber, wann die positive oder negative Wirkung der je-

weiligen Lösung begann. Die Entnahme einer Gewebeprobe zur histologischen Untersuchung erfolgte am 8. postoperativen Tag.

Dabei stellte sich heraus, daß die Wundheilungszeit der mit der kompletten Z_{16} - Lösung behandelten Wunden im Mittel 11,08 Tage betrug. Die Lösungen, bei denen jeweils eine Komponente fehlte, bewirkten keinen statistisch signifikant verzögerten Heilungsverlauf. Auch die mikroskopische Untersuchung der Gewebeproben ließ keine generellen Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen erkennen. Lediglich die mit Lösung VII (Z_{16} - Lösung mit Zusatz von Natriumdisulfit) behandelten Tiere wiesen einen deutlich langsameren Heilungsverlauf auf. Diese Verzögerung war statistisch hoch signifikant. Die histologische Untersuchung der Gewebeprobe dieser Gruppe ließ deutlich Zeichen des langsamen Wundschlusses erkennen, die sich bei den anderen Gruppen mit den Zeichen des schnellen Wundschlusses die Waage hielten, bei Gruppe VII aber eindeutig überwogen. Die planimetrischen Bestimmungen der Wundgrößen am 4. und 8. postoperativen Tag ergaben aber noch keinen Unterschied zwischen den Tieren, die mit den Lösungen I - VI behandelt wurden gegenüber denjenigen, die mit Lösung VII behandelt wurden, das heißt gegenüber diesen Gruppen trat die langsamere Heilung der Gruppe VII in der Phase der Epithelialisierung ein. Der Effekt der Originallösung ist in dieser Situation also aufgehoben. Auf Grund dieser Ergebnisse kann festgestellt werden,

daß sich das Fehlen einer Komponente der Z_{16} - Lösung nicht so stark auswirkte, als daß sich dadurch signifikante Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen ergeben hätten. Es ist also nicht eine einzelne Komponente für die beschleunigte Wundheilung verantwortlich, sondern die Z_{16} - Lösung als Gesamtheit.

Durch den Zusatz von Natriumdisulfit allerdings wird die positive Wirkung der Z_{16} - Lösung völlig aufgehoben, so daß die Wunden, die mit Lösung VII (Z_{16} - Lösung + Natriumdisulfit) behandelt wurden, nicht schneller heilten, als wenn man sie mit physiologischer Kochsalzlösung behandelt hätte.

Demgegenüber verkürzt die Z_{16} - Lösung die Wundheilungszeit um ungefähr 50 %.

ANHANG

OP-TAG	WUNDGRÖSSE (mm ²)						
TIER-NR	LSG I	LSG II	LSG III	LSG IV	LSG V	LSG VI	LSG VII
1	460	484	512	509	492	475	472
2	494	493	492	448	505	460	500
3	503	500	501	507	518	465	509
4	496	490	494	440	512	511	507
5	480	458	492	512	504	503	496
6	460	510	456	442	503	470	508
7	480	505	439	495	515	489	465
8	489	496	439	450	495	510	498
9	500	469	454	525	504	496	484
10	492	502	432	510	499	508	507
11	478	489	480	498	500	478	500
12	490	475	524	456	513	471	502
13	473	505	455	455	484	505	494
14		499	511	505	475	480	467
15		480	503	475	470	458	514

Tabelle 6: Wundgröße (mm²) der einzelnen Versuchstiere aller Gruppen am Operationstag

4. post op. TAG	WUNDGRÖSSE (mm ²)						
	TIER-NR	LSG II	LSG III	LSG IV	LSG V	LSG VI	LSG VII
	1	318	224	263	376	188	249
	2	348	269	233	315	198	266
	3	437	208	232	422	326	337
	4	450	199	212	332	187	290
	5	323	242	271	148	207	254
	6	194	217	270	133	211	269
	7	193	199	238	184	151	247
	8	102	269	348	246	166	389
	9	289	247	231	394	205	311
	10	204	197	269	256	327	138
	11	299	253	333	288	186	258
	12	230	250	183	82	240	309
	13	280	280	255	132	365	261
	14	250	161	142	178	253	238
	15	204	163	175	342	195	181

Tabelle 7: Wundgröße (mm²) der einzelnen Versuchstiere der Gruppen II bis VII am 4. postoperativen Tag

8. post op. TAG	WUNDGRÖSSE (mm ²)						
	TIER-NR	LSG II	LSG III	LSG IV	LSG V	LSG VI	LSG VII
1	124	69	111	36	60	94	
2	125	113	79	76	63	74	
3	167	82	64	186	138	175	
4	206	91	79	111	42	93	
5	146	93	101	56	75	91	
6	137	53	154	98	54	111	
7	56	113	137	19	47	82	
8	00	108	150	72	49	141	
9	73	114	145	84	94	134	
10	52	75	132	98	141	8	
11	95	71	272	72	28	68	
12	25	81	56	19	85	161	
13	63	86	42	11	126	89	
14	167	(+) 8. TAG	169	36	53	76	
15	HISTOL.	HISTOL.	HISTOL.	HISTOL. 75	HISTOL. 44	HISTOL. 76	

Tabelle 8: Wundgröße (mm²) der einzelnen Versuchstiere der Gruppen II bis VII am 8. postoperativen Tag

WUNDHEILUNGSDAUER (TAGE)

TIER-NR	LSG I	LSG II	LSG III	LSG IV	LSG V	LSG VI	LSG VII
1	11	12	11	15	10	13	26
2	11	12	13	14	12	14	21
3	10	12	10	13	16	16	30
4	12	13	11	14	14	14	27
5	11	12	12	14	11	15	26
6	11	13	10	14	13	12	27
7	10	11	12	14	10	12	22
8	11	8	12	14	12	13	26
9	12	12	12	14	12	13	(+) 11. TAG
10	12	12	11	14	14	16	10
11	9	12	11	15	11	14	27
12	12	10	11	12	10	(+) 11. TAG	30
13	12	12	11	12	9	14	27
14		13		15	(+) 8. TAG	12	25

Tabelle 9: Wundheilungsdauer (Tage) der einzelnen Versuchstiere aller Gruppen

STATISTIK

I. Operationstag

LINEARE KONTRASTE UND MULTIPLER MITTELWERTVERGLEICH NACH SCHEFFE 7.2.72

=====

EINGABE: MOD1=UMFANG/MITTEL/VARIANZ; MOD2=EINZELWERTE

GLEICHE STICHPROBENUMFÄNGE IN ALLEN TESTEN ? 0/1 0

TTY?-JA NEIN

MODUS - 1,2 > 2

ENDZEICHEN 1E32

ZAHL DER PROBLEME 6

ZAHL DER STICHPROBEN 6

	UMFANG	MITTEL	VARIANZ	STANDARDABWEICHUNG
Lösung II	15	489.0000000	262.2857143	16.19523740
Lösung III	15	478.9333333	921.4952393	30.35614006
Lösung IV	15	481.8000000	917.0285819	30.28247978
Lösung V	15	499.2666667	199.3523821	14.11922031
Lösung VI	15	485.2666667	359.9238107	18.97165809
Lösung VII	15	494.8666667	246.9809570	15.71562780

GESAMTANZAHL 90

FREIHEITS.GR. 5; 84

MQ (TREAT) 908.9711114

MQ (ERROR) 484.5111142
 F (TEST) 1.876058329
 F (1-P/(K-1;N-K)) 2.33 für $p \leq 0.05$

A) LINEARE KONTRASTE (F)

1 0.156338078
 2 1.286753828
 3 2.131016849
 4 0.572266850
 5 1.287112019

B) MULTIPLER VERGLEICH

INDIZES		DIFFERENZ	KRIT.DIFF.	KONF.INTERV.	
1	2	10.06666669	27.43368849	-17.36702179	37.50035518
1	3	7.200000018	27.43368849	-20.23368847	34.63368850
1	4	-10.26666665	27.43368849	-37.70035514	17.16702183
1	5	3.733333349	27.43368849	-23.70035514	31.16702183
1	6	-5.866666645	27.43368849	-33.30035513	21.56702184
2	3	-2.866666675	27.43368849	-30.30035516	24.56702181
2	4	-20.33333334	27.43368849	-47.76702183	7.100355141
2	5	-6.333333343	27.43368849	-33.76702183	21.10035514
2	6	-15.93333334	27.43368849	-43.36702182	11.50035515
3	4	-17.46666667	27.43368849	-44.90035515	9.967021816
3	5	-3.466666669	27.43368849	-30.90035515	23.96702182
3	6	-13.06666666	27.43368849	-40.50035515	14.36702182
4	5	14.00000000	27.43368849	-13.43368849	41.43368849
4	6	4.400000006	27.43368849	-23.03368848	31.83368849
5	6	-9.599999994	27.43368849	-37.03368848	17.83368849

II. 4. postoperativer Tag

LINEARE KONTRASTE UND MULTIPLER MITTELWERTVERGLEICH NACH SCHEFFE 7.2.72

EINGABE: MOD1=UMFANG/MITTEL/VARIANZ; MOD2=EINZELWERTE
GLEICHE STICHPROBENUMFAENGE IN ALLEN TESTEN? 0/1 0
TTY?-JA NEIN

MODUS < 1,2 > 1+2

ENDZEICHEN 1E32

ZAHLE DER PROBLEME 1

ZAHLE DER STICHPROBEN 6

	UMFANG	MITTEL	VARIANZ	STANDARDABWEICHUNG
Lösung II	15	274.7333333	8792.352382	93.76754439
Lösung III	15	225.2000000	1393.457145	37.32903889
Lösung IV	15	243.6666667	2973.380956	54.52871679
Lösung V	15	255.2000000	11605.74286	107.7299534
Lösung VI	15	227.0000000	4071.000000	63.80438856
Lösung VII	15	266.4666667	3564.409520	59.70267599

GESAMTANZAHL 90
FREIHEITS.GR. 5; 84
MQ (TREAT) 6252.337772
MQ (ERROR) 5400.057143
F (TEST) 1.157828076

F(1-P/(K-1;N-K)) 2.33 für $p \leq 0,05$

A) LINEARE KONTRASTE (F)

1	1.502385751
2	0.114615410
3	0.109016733
4	0.180544627
5	1.025112056

B) MULTIPLER VERGLEICH

INDIZES	DIFFERENZ	KRIT. DIFF.	KONF. INTERV.
1 2	49.53333333	91.58650970	-42.05317638 141.1198430
1 3	31.06666666	91.58650970	-60.51984304 122.6531764
1 4	19.53333333	91.58650970	-72.05317637 111.1198431
1 5	47.73333332	91.58650970	-43.85317639 139.3198430
1 6	8.266666651	91.58650970	-83.31984306 99.85317635
2 3	- 18.46666667	91.58650970	-110.0531764 73.11984304
2 4	- 30.00000000	91.58650970	-121.5865097 61.58650971
2 5	- 1.800000012	91.58650970	-93.38650972 89.78650970
2 6	- 41.26666668	91.58650970	-132.8531764 50.31984303
3 4	- 11.53333333	91.58650970	-103.1198430 80.05317638
3 5	16.66666666	91.58650970	-74.91984305 108.2531764
3 6	- 22.80000001	91.58650970	-114.3865097 68.78650969
4 5	28.19999999	91.58650970	-63.38650972 119.7865097
4 6	- 11.26666668	91.58650970	-102.8531764 80.31984302
5 6	- 39.46666667	91.58650970	-131.0531764 52.11984304

III. 8. postoperativer Tag

LINEARE KONTRASTE UND MULTIPLER MITTELWERTVERGLEICH NACH SCHEFFE 7.2.72
=====

EINGABE: MOD1=UMFANG/MITTEL/VARIANZ; MOD2=EINZELWERTE
GLEICHE STICHPROBENUMFAENGE IN ALLEN TESTEN? 0/1 0
TTY?-JA NEIN

MODUS < 1,2 > 2

ENDZEICHEN 1E32

ZAHL DER PROBLEME 1

ZAHL DER STICHPROBEN 6

	UMFANG	MITTEL	VARIANZ	STANDARDABWEICHUNG
Lösung II	14	110.4615385	2955.435898	54.36392092
Lösung III	13	88.76923077	380.0256411	19.49424636
Lösung IV	14	120.7857143	3517.719781	59.31036824
Lösung V	15	69.93333333	2011.495238	44.84969608
Lösung VI	15	73.26666666	1311.066667	36.20865458
Lösung VII	15	98.19999999	1727.314286	41.56097071

GESAMTANZAHL 86
FREIHEITS.GR. 5; 79
MQ (TREAT) 5846.546368
MQ (ERROR) 1980.432434
F (TEST) 2.952156442

F(1-P/(K-1;N-K)) 2.33 für $p \leq 0,05$

A) LINEARE KONTRASTE (F)

- 1 1.540260975
- 2 0.914652415
- 3 2.746297566
- 4 1.106444073
- 5 0.502073319

B) MULTIPLER VERGLEICH

INDIZES	DIFFERENZ	KRIT. DIFF.	KONF. INTERV.
1 2	21.69230769	59.57805204	-37.88574435 81.27035973
1 3	-10.32417583	58.50448569	-68.82866152 48.18030987
1 4	40.52820513	57.55786652	-17.02966140 98.08607165
1 5	37.19487179	57.55786652	-20.36299473 94.75273831
1 6	12.26153846	57.55786652	-45.29632806 69.81940499
2 3	-32.01648352	58.50448569	-90.52096920 26.48800217
2 4	18.83589744	57.55786652	-38.72196908 76.39376396
2 5	15.50256410	57.55786652	-42.05530242 73.06043062
2 6	-9.430769228	57.55786652	-66.98863575 48.12709730
3 4	50.85238095	56.44589055	-5.593509592 107.2982715
3 5	47.51904762	56.44589055	-8.926842928 103.9649382
3 6	22.58571429	56.44589055	-33.86017626 79.03160484
4 5	-3.333333336	55.46414800	-58.79748133 52.13081466
4 6	-28.26666667	55.46414800	-83.73081466 27.19748133
5 6	-24.93333333	55.46414800	-80.39748132 30.53081466

IV. Wundheilungsdauer

LINEARE KONTRASTE UND MULTIPLER MITTELWERTVERGLEICH NACH SCHEFFE 7.2.72

EINGABE: MOD1=UMFANG/MITTEL/VARIANZ; MOD2=EINZELWERTE
GLEICHE STICHPROBENUMFAENGE IN ALLEN TESTEN? 0/1 0
TTY?-JA NEIN
MODUS 1,2 * 2
ENDZEICHEN 1E32
ZAHL DER PROBLEME 1
ZAHL DER STICHPROBEN 7

	UMFANG	MITTEL	VARIANZ	STANDARDABWEICHUNG
Lösung I	13	11.07692308	0.910256416	0.954073590
Lösung II	14	11.71428571	1.758241764	1.325987090
Lösung III	13	11.30769231	0.730769237	0.854850418
Lösung IV	14	13.85714286	0.901098912	0.949262299
Lösung V	13	11.84615385	3.974358976	1.993579438
Lösung VI	13	13.69230769	1.897435904	1.377474466
Lösung VII	13	24.92307692	26.57692305	5.155281084

GESAMTANZAHL 93
FREIHEITS.GR. 6; 86
MQ (TREAT) 315.2091456
MQ (ERROR) 5.158701765
F (TEST) 61.10241684
F(1-P/(K-1;N-K)) 2.20 für p = 0,05

A) LINEARE KONTRASTE (F)

1	5.058300914	*
2	7.128296848	*
3	9.801601877	*
4	10.06095344	*
5	13.95335844	*
6	18.64053965	*

B) MULTIPLER VERGLEICH

INDIZES	DIFFERENZ	KRIT. DIFF.	KONF. INTERV.
1 2	-0.637362638	3.178362032	-3.815724670 2.540999395
1 3	-0.230769231	3.236685467	-3.467454698 3.005916236
1 4	-2.780219780	3.178362032	-5.958581813 0.398142252
1 5	-0.769230770	3.236685467	-4.005916237 2.467454697
1 6	-2.615384616	3.236685467	-5.852070083 0.621300851
1 7	-13.84615385	3.236685467	-17.08283931 -10.60946838 *
2 3	0.406593407	3.178362032	-2.771768626 3.584955439
2 4	-2.142857143	3.118948158	-5.261805300 0.976091015
2 5	-0.131868132	3.178362032	-3.310230165 3.046493900
2 6	-1.978021979	3.178362032	-5.156384011 1.200340054
2 7	-13.20879121	3.178362032	-16.38715324 -10.03042918 *
3 4	-2.549450549	3.178362032	-5.727812382 0.628911483
3 5	-0.538461539	3.236685467	-3.775147006 2.698223928
3 6	-2.384615385	3.236685467	-5.621300852 0.852070082
3 7	-13.61538462	3.236685467	-16.85207008 -10.37869915 *
4 5	2.010989010	3.178362032	-1.167373022 5.189351043
4 6	0.164835164	3.178362032	-3.013526868 3.343197197
4 7	-11.06593407	3.178362032	-14.24429610 -7.887572033 *
5 6	-1.846153846	3.236685467	-5.082839313 1.390531621
5 7	-13.07692308	3.236685467	-16.31360854 -9.840237609 *
6 7	-11.23076923	3.236685467	-14.46745470 -7.994083763 *

LITERATURVERZEICHNIS

- ALLGÖWER, M.: Allgemeine und spezielle Chirurgie.
Springer Verlag, Berlin-Heidelberg-
New York (1971), 8.
- BAMANN, E., SCHRIEVER, K. und TOUSSAINT, R.:
Kritische Betrachtungen zur Verwendung
von Hydrogensulfit als Stabilisator
von Injektionslösungen.
Dtsch. Apoth. Ztg. 98 (1958), 384.
- BAUER, K.H.: Lehrbuch der Chirurgie.
Springer Verlag, Berlin-Heidelberg-
New York (1968), 32.
- BILLINGHAM, R.E. und RUSSEL, P.S.:
Studies on Wound Healing, with Spezial
Reference to the Phenomenon of Con-
tracture in Experimental Wounds in
Rabbit's Skin.
Ann. Surg. 144 (1956), 961.
- BRUSH, B.E. und LAM, C.R.:
Effect of topical application of
several substances on healing of
experimental cutaneous wounds.
Surgery 12 (1942), 355.

CHRISTOPHERS, E. und BRAUN-FALCO, O.:

Stimulation der epidermalen DNS-Synthese durch Vitamin-A-Säure.

Arch. Klin. Exp. Derm. 232 (1968), 427.

HAMMET, F.S., REIMANN, PH.D., and S.P.:

Cellproliferation response to Sulfhydryl in mammals.

J. Exp. Med. 50 (1929), 445.

HEGEMANN, G.:

Experimentelle Studie über die Bedeutung und die Ursachen der Wundkontraktion bei der Wundheilung.

Brun's Beitr. 180 (1950), 229.

HELLNER, H., NISSEN, R., VOSSSCHULTE, K.:

Lehrbuch der Chirurgie.

Verlag G. Thieme, Stuttgart (1970), 10.

KLEIN, P.:

Autologe Hautzüchtung auf Wunden als Methode plastischer Deckung. Tierexperimentelle Untersuchungen und klinische Erfahrungen.

Habilitationsschrift Marburg (1972)

KLEIN, P., SCHMIDT-VOGEL, W.:

Experimentelle Untersuchungen über Zusammenhänge zwischen Wundheilung und lokaler Anwendung von Vitamin-A-Säure.

Z. Exper. Chirurgie 5 (1972), 417.

PARSHLEY, M., SIMMS, H.S.:

Cultivation of adult skin epithelial
cells (chicken and human) in vitro.
Amer. J. Anat. 86 (1950), 163.

SCHAEFFER, A.J.:

Effect of certain amino acids on healing
of experimental wounds of cornea.
Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. 61
(1946), 165.

SCHÜCK, F.:

Wundbehandlung durch lokal chemische
Beeinflussung des Gefäßnervensystems.
Klin. Wschr. 43 (1926), 2014.

SEDLARIK, K.:

Die Wundbehandlung mit Lösungen.
Zschr. ärztl. Fortbild. 67 (1973), 487.

STOCKHAUSEN, G., FELBIER, R.:

Die lokale Wundbehandlung mit Amino-
säuren und Antibiotika.
Med. Monatsschrift 5 (1972), 225.

Für die Überlassung des Themas dieser Arbeit, die stete Unterstützung und Förderung sowie für die Übernahme des Referates bin ich Herrn Professor Dr. P. KLEIN zu großem Dank verpflichtet.

Herrn Professor Dr. H. HAMELMANN danke ich für die Übernahme des Correferates.

Ebenso möchte ich an dieser Stelle den Angehörigen des Institutes für medizinische und biologische Statistik und Dokumentation der Philipps-Universität Marburg für die bereitwillige Unterstützung bei den statistischen Auswertungen danken.

Mein Dank gilt auch den Angehörigen der Apotheke des Klinikums der Philipps-Universität Marburg für die Herstellung der verschiedenen Testlösungen.

LEBENS LAUF

Am 19.10.1948 wurde ich als zweites Kind des Zahnarztes Dr. Franz Haxter und seiner Ehefrau Maria, geb. Gieseke, in Höxter geboren.

Nach 4-jähriger Volksschulzeit besuchte ich das König-Wilhelm-Gymnasium in Höxter. Hier legte ich am 3.7.1967 die Reifeprüfung ab.

Nachdem ich 2 Semester allgemeine Naturwissenschaften an der Philipps-Universität Marburg studiert hatte, leistete ich vom 1.10.1968 bis 31.3.1970 meinen Grundwehrdienst ab. Im Sommersemester 1970 studierte ich in Marburg Jura. Zum Wintersemester 1970/71 begann ich an der Philipps-Universität Marburg das Medizinstudium.

Ich absolvierte die naturwissenschaftliche Vorprüfung am 28.9.1971 und die ärztliche Vorprüfung am 26.3.1973.

Im Anschluß daran studierte ich zwei Semester am akademischen Lehrkrankenhaus in Kassel, das der Philipps-Universität in Marburg angeschlossen ist. Mit dem 3. klinischen Semester setzte ich mein Studium in Marburg fort, wo ich am 20.8.1976 die ärztliche Prüfung bestand.

Meine akademischen Lehrer in Marburg und Kassel waren
die Damen und Herren Professoren und Dozenten:

Amon, Aust, Beckmann, Buchholz, Dehnicke, Dimroth,
Dombrowski, Exner, Giebel, Hamelmann, Haberich, Hamm,
Heinecker, Hensel, Hering, Hildebrandt, Hilgermann,
Hort, Huch, Karl, Karlson, Klaus, Klein, Kleinsasser,
Koecke, Koransky, Kreutz, Krokowski, Lauer, Linneweh,
Maroske, Martini, Pfau, Petry, Rodeck, Rohen, Schneider,
Siegert, Straub, Suchenwirth, Voss, Walcher, Wehrmeyer,
Wendt, Weppler, Wildhirt, Wolf, Wulf, Zinganeil.

